

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 41 04 302 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 41 04 302.2
⑯ Anmeldetag: 13. 2. 91
⑯ Offenlegungstag: 20. 8. 92

⑯

Int. Cl. 5:

G 01 N 37/00

G 01 N 33/50

G 01 N 27/06

DE 41 04 302 A 1

⑯ Anmelder:
Fresenius AG, 6380 Bad Homburg, DE

⑯ Vertreter:
Fuchs, J., Dr.-Ing. Dipl.-Ing. B.Com.; Luderschmidt, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat.; Seids, H., Dipl.-Phys.; Mehler, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Weiß, C., Dipl.-Ing.Univ., Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑯ Erfinder:

Allendorfer, Wolfgang, Dipl.-Ing., 6380 Bad Homburg, DE; Mager, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., 6370 Oberursel, DE; Metzner, Klaus, Dipl.-Phys. Dipl.-Inform., 6382 Friedrichsdorf, DE

⑯ Kalibrierung und Kalibrierflüssigkeit zur Kontrolle von Meßwertanzeigen in Analysegeräten für relative Zellpackungsvolumina und andere klinisch-chemische Parameter

⑯ In einem Verfahren zur Kontrolle und gegebenenfalls Kalibrierung von Meßzellen in einem Analysegerät zur Bestimmung klinisch-chemischer Parameter, einschließlich des aus Leitfähigkeitsmessungen zu bestimmenden relativen Zellpackungsvolumens in physiologischen Flüssigkeiten, soll die verwendete Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit dafür geeignet sein, gleichzeitig sämtliche erforderlichen Meßwertanzeigen auf ihre Richtigkeit zu überprüfen, um dann gegebenenfalls die Meßwertanzeigen in den Meßzellen auf die definierten Sollwerte in der Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit einzustellen.

Es wird eine Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit verwendet, in welcher definierte Sollwerte für die zu messenden gelösten physiologischen Substanzen enthalten sind und in welcher zur Simulation eines definierten Sollwerts für das relative Zellpackungsvolumen nicht-ionische, elektrodenverträgliche, gegenüber weiteren Lösungsbestandteilen weitgehend indifferente, wasserlösliche Stoffe in entsprechend definierter Konzentration gelöst worden sind.

Das Verfahren ermöglicht die gleichzeitige Richtigkeitskontrolle der Meßwertanzeigen und gegebenenfalls ihre Kalibrierung anhand einer Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit.

DE 41 04 302 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrolle und Kalibrierung von Meßwertanzeigen eines Analysegerätes für physiologische Flüssigkeiten nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 sowie eine Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit zur Durchführung des Verfahrens.

Das Verfahren und die Kontrollflüssigkeit sollen den sicheren Routineeinsatz von Analysegeräten für die Bestimmung von physiologischen Flüssigkeiten, insbesondere in medizinischen Notfallsituationen, über eine schnelle Funktions- und Qualitätskontrolle gewährleisten. Dabei muß die richtige Wiedergabe der jeweils tatsächlich in den Proben vorhandenen Meßparameter über die korrekte Anzeige des Analysegerätes sichergestellt sein.

Aus der DE 36 27 814 und der US 48 35 477 sind medizinische Analysegeräte zur Bestimmung des relativen Zellpackungsvolumens in Blut (Hämatokrit) bekannt. In beiden Fällen wird die elektrische Leitfähigkeit der Vollblutproben bestimmt und damit das Zellpackungsvolumen der im Blut enthaltenen Zellen ermittelt. Aufgrund seiner Arbeitsweise kann dieses Meßverfahren mit weiteren klinisch-chemischen Meßparametern (Elektrolyte, pH-Wert, Blutgase, Substrate) herangezogen und zur Bestimmung von Notfallparametern kombiniert werden. Um aus den jeweils aktuellen, nach den unterschiedlichen Methoden in den jeweils zugeordneten Meßzellen ermittelten Werten auf die Konzentrationen der im Blut enthaltenen Stoffe und insbesondere über die Leitfähigkeit auf das aktuelle Zellpackungsvolumen rückschließen zu können, müssen die einzelnen Meßwertanzeigen jeweils von Zeit zu Zeit mit einem Kontrollmedium überwacht und die Meßzellen gegebenenfalls mit einer spezifischen Kalibrierlösung kalibriert werden.

Von den bisher bekannten Verfahren zur Kalibrierung von Meßgeräten für Hämatokrit erfüllen Vollblutkonserven mit zuvor bestimmtem, definiertem Hämatokrit die Anforderungen an ein Kontrollmedium im Hinblick auf Konstanz der Sollwerte und Haltbarkeit nicht. Ebenso wie die ersetzt eingeführten Suspensionen von Partikeln (z. B. Perfluor-Carbon-Emulsionen) neigen sie zum Sedimentieren. Unmittelbar vor der Verwendung muß die Suspension daher vom Benutzer gründlich und sorgfältig aufgemischt werden, um eine homogene Verteilung der Partikel zu erzielen. Gelingt dies nicht, so ist nicht nur die aktuelle entnommene Probe falsch zusammengesetzt, sondern auch die Zusammensetzung der verbleibenden, für weitere Messungen verwendbaren Rests der Suspension wird ebenfalls verfälscht. Somit hängt das Ergebnis der Qualitäts- und Funktionskontrolle zusätzlich von der Sorgfalt und Geschicklichkeit des Benutzers bei Durchführung der Kontrolle ab.

In der EP 8 61 09 615 und der US 7 57 573 wird eine homogene, gepufferte Glykollösung definierter Ionenstärke als Kontrollflüssigkeit für die Bestimmung des Hämatokritwerts mittels Leitfähigkeitsmessung beschrieben. Da die einzelnen Parameter für die Konzentration der physiologischen Flüssigkeit in jeweils eigenen zugeordneten Meßzellen des Analysegerätes bestimmt werden, würde es bei der Bedienung und Kalibrierung solcher Geräte eine erhebliche Erleichterung darstellen, wenn eine Flüssigkeit zur gleichzeitigen Kontrolle und ggf. Kalibrierung aller in einem Analysegerät vorhandenen Sensoren für die jeweils zu bestimmenden Meßparameter zur Verfügung stünde, wobei

dann solche Sensoren mit vom Sollwert der Lösung abweichender Anzeige kalibriert werden könnten.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen, die es erlauben, sämtliche in einem Analysegerät zur Bestimmung von klinisch-chemischen Parametern enthaltenen Meßzellen, einschließlich der Leitfähigkeitsmeßzellen zur Bestimmung des relativen Zellpackungsvolumens, gleichzeitig zu kontrollieren, um dann gegebenenfalls Meßzellen mit abweichender Anzeige zu kalibrieren.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die einzelnen Meßzellen jeweils mit einer definierte Sollwerte für die zu messenden gelösten Substanzen aufweisenden wäßrigen Lösung beaufschlagt werden, in welcher zur Simulation eines definierten Sollwerts für das relative Zellpackungsvolumen von in den physiologischen Flüssigkeiten enthaltenen Zellen zusätzlich nichtionische, elektrodenverträgliche, gegenüber weiteren Lösungsbestandteilen weitgehend indifferenten, wasserlösliche Stoffe in entsprechend definierter Konzentration gelöst worden sind und die Meßwertanzeigen mit den entsprechend definierten Sollwerten der wäßrigen Kontrolllösung verglichen und gegebenenfalls kalibriert werden.

Die Grundlage einer solchen Kalibrierflüssigkeit bilden wasserlösliche Substanzen, welche die elektrische Leitfähigkeit von Elektrolytlösungen herabsetzen und mindestens die Eigenschaften besitzen müssen, daß sie die in der gesamten Analyseapparatur verwendeten jeweiligen Sensoren für die unterschiedlichen zu messenden Parameter nicht schädigen oder stören und sich auch gegenüber den anderen, in der Lösung anwesenden ionischen und nichtionischen Substanzen weitgehend indifferent verhalten.

Da solche Substanzen in Lösung durch ihre Gegenwart nur ein Volumen in Analogie zu den sonst in physiologischen Flüssigkeiten insbesondere Blut enthaltenen Zellen simulieren sollen, können sie aus relativ niedermolekularen bis hin zu polymeren Verbindungen bestehen, sie müssen nur eine gute Wasserlöslichkeit aufweisen. Als Polymere können sowohl synthetische als auch natürlich vorkommende Polymere verwendet werden, die gegebenenfalls noch chemisch modifiziert sein können. Bevorzugt sind jedoch Polymere, wie z. B. PVP, HES, Polyvinylalkohole und deren teilveresterte Typen, u.ä., aber auch vorzugsweise proteine, die menschlichen, tierischen und pflanzlichen oder auch synthetischen Ursprungs sein können. Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit liegen somit homogene Lösungen vor, die im Gegensatz zu Partikel-Suspensionen oder physiologischen Flüssigkeiten wie z. B. Blutkonserven nicht mehr aufgeschüttelt oder durchmischt zu werden brauchen.

Das Spektrum der in der Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit gelösten Substanzen richtet sich natürlich in erster Linie nach den Verbindungen, in der zu untersuchenden physiologischen Flüssigkeit, deren Parameter mit dem Analysegerät bestimmt werden sollen. Solche in physiologischen Flüssigkeiten, insbesondere Blut, enthaltenen gelösten Substanzen können sein: Elektrolyte (Plasmaelektrolyte), Gase, Stoffwechsel-Zwischen- und Endprodukte, Proteine (sowohl nicht enzymatische als auch Enzyme). Die Elektrolyte, hauptsächlich mit den Kationen Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Mg^{2+} und Ca^{2+} können in Form ihrer Salze als Chloride, Carbonate, Bicarbonate, Phosphate, Acetate u.ä. eingesetzt werden. Als Gase kommen die Blutgase O_2 und CO_2 in Betracht. Die zu bestimmenden gelösten Substanzen werden in freier

Form oder als Salze eingesetzt. Intermediäre Stoffwechselprodukte können insbesondere sein: Lactat, Pyruvat, Citrat, Glucose, aber auch Cholesterin und freie Aminosäuren, insbesondere auch das Aminosäurederivat Creatin. Als Stoffwechsel-Endprodukte können Harnstoff, Harnsäure, Creatinin, Bilirubin u. a. von Interesse sein. Die Sollwerte der zugesetzten Elektrolyte und der für physiologische Flüssigkeiten charakteristischen gelösten Substanzen sollen sich vorzugsweise in dem Bereich bewegen, der auch für die zu messende physiologische Flüssigkeit charakteristisch ist.

Daneben sind in der Kalibrierlösung aber noch Substanzen gelöst, die nicht im Analysengerät bestimmt werden sollen. Insbesondere sind dies ein oder mehrere pH-Puffersubstanzen. Werden diese als Salze eingesetzt, ist zu beachten, daß die zugehörigen Kationen die Konzentration des jeweils eingesetzten Elektrolyten erhöhen. Vorzugsweise werden die bekannten biologischen Puffersysteme aus der Gruppe der zwitterionischen Aminosulfonsäuren, wie z. B. BES, HEPES, PIPES, MOPS, TES u. a. eingesetzt. Solche Puffer weisen bei 25°C pK-Werte zwischen 6 und 8,5 auf.

Des Weiteren kann es erforderlich werden, daß infolge geringfügiger Leitfähigkeitsunterschiede, die aus kleinsten Verunreinigungen der gelösten Stoffe resultieren, zusätzliche Salze zum Zwecke einer exakten Leitfähigkeiteinstellung zugesetzt werden müssen. Als solche kommen LiCl, Alkylammoniumperchlorate oder Chloride in Frage.

Zusätzlich können noch Hilfsstoffe beigegeben werden wie z. B. Tenside, Antischäummittel, Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel, Viskositätseinsteller, Farbstoffe u.ä.

Nachstehend wird die Herstellung von Kontroll- und Kalibrierlösungen mit definierten Sollwerten für die in physiologischen Flüssigkeiten gelösten Stoffe beschrieben.

Beispiel 1

Es soll eine Kontroll- und Kalibrierlösung für die Bestimmung folgender Parameter im Blut hergestellt werden: Sollwerte für Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , pH und Glucose, Lactat und Harnstoff. Der Hämatokrit soll einen physiologisch relevanten Wert im Bereich zwischen 10 und 60 einnehmen können.

Zunächst werden zwei Stammlösungen hergestellt, in denen die Konzentrationen der Elektrolyte (in Form ihrer Kationen sowie der Glucose des Lactats und des Harnstoffs) etwa in physiologisch üblichen Konzentrationen enthalten sind:

Lösung A

7,02 g NaCl, 377,5 mg KCl, 221 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 55 900 mg Glucose, 100 mg Lactat, 260 mg Harnstoff und 4,265 g BES werden in einem geeichten Meßkolben von einem Liter in 900 ml H_2O vollständig gelöst. Es werden 10 ml 1,00 M NaOH-Lösung zugesetzt und mit H_2O auf ein Liter aufgefüllt. Der pH-Wert wird kontrolliert und gegebenenfalls mit festem LiOH auf 7,1 (dem pK_s des verwendeten Puffers) nachgestellt. (In dem Falle, daß eine Li^+ -Konzentration mit einer $\text{Li}^{+/-}$ -sensitiven Elektrode gemessen werden soll, kann anstelle von LiOH z. B. Tetraethylammoniumhydroxid zum Einsatz kommen).

Die mit verschiedenen Analysatoren für klinisch-chemische Parameter (z. B. Ionometer der Firma FRESE-

NIUS) bestimmten Werte ergaben:

für

5	Na^+	130 mM
	K^+	5 mM
	Ca^{2+}	1,5 mM
	Glucose	5 mM
10	Lactat	1,1 mM
	Harnstoff	4,3 mM
	pH	7,1
	Leitfähigkeit	14,5 mS/cm

15 (Glucose und Lactat werden jeweils in einer eigenen Meßzelle nach dem in GB 21 91 003 beschriebenen Verfahren amperometrisch unter Verwendung von Glucose-Oxidase bestimmt, Harnstoff in einer eigenen Meßzelle nach der in GB 02 89 345 wiedergegebenen Methode).

Lösung B

In einem weiteren geeichten Meßkolben werden 2 g NaCl, 170 mg KCl, 110,3 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 200 mg Glucose, 25 mg Lactat, 80 mg Harnstoff und 4,265 g BES eingewogen, ca. 200 ml H_2O zugegeben und alle Bestandteile in Lösung gebracht. In mehreren kleinen Portionen werden insgesamt 300 g PVP unter Röhren und weiterer Wasserzugabe (maximal 700 ml) hinzugegeben. Nachdem alles PVP vollständig gelöst ist, werden 25 ml 1,00 M NaOH-Lösung hinzugefügt. Der pH-Wert wird gemessen und durch Zugabe weiterer 1,00 M NaOH-Lösung in 1 ml-Portionen auf seinen Sollwert von 7,10 bei 25°C eingestellt. Danach wird die Lösung auf 1 Liter aufgefüllt. Die Elektrolytkonzentrationen werden mittels ionenselektiver Elektroden gemessen, die Glucose, Lactat und Harnstoff nach den Verfahren gemäß GB 21 91 003 bzw. GB 02 89 345. Durch Hinzufügen fester Salze (NaCl, KCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) sowie Glucose, Lactat und Harnstoff zu Lösung B werden die Ionenaktivitäten bzw. Konzentrationen beider Lösungen angeglichen.

45 Durch Mischen von Lösung A und B in einfachen Volumenverhältnissen können Lösungen beliebigen PVP-Gehalts im Bereich von 0–30% (w/v) PVP bei konstanten Ionenaktivitäten und konstantem pH-Wert hergestellt werden. Das scheinbare Zellpackungsvolumen (Hämatokrit) dieser Lösungen kann daraus z. B. nach dem in der DE-PS 36 27 814 beschriebenen Verfahren bestimmt werden.

50 In Fig. 1 werden die so bestimmten Hämatokrit-Werte als Funktion des PVP-Gehalts (% w/v) im physiologisch relevanten Normal-Bereich von 15–40 wiedergegeben. Es ergibt sich ein eindeutig linearer Zusammenhang. Die resultierende Bezugslinie kann nun zur Einstellung eines gewünschten Hämatokritwertes aus den beiden Stammlösungen verwendet werden.

Will man z. B. die Anzeige eines Analysengerätes, das einen Hämatokritwert von 25 anzeigt, auf seine Richtigkeit überprüfen, dann braucht man nur ein Teil der Lösung A mit 2 Teilen der Lösung B zu mischen und die Parameter dieser Mischung in der Analyseapparatur zu messen. Die Meßzelle in der Analyseapparatur zur Bestimmung des Hämatokrits muß dann genau den Wert 25 anzeigen. Andernfalls wird die Meßzelle auf diesen Wert kalibriert.

55 Andererseits können gleichzeitig die Anzeigen für die

Parameter Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Konzentration, der pH-Wert und die Glucose-, Lactat- und Harnstoffkonzentration überprüft werden und die jeweiligen Meßzellen gegebenenfalls auf die oben ausgewiesenen Werte kalibriert werden.

5

Beispiel 2

In diesem Beispiel werden neben der Zellpackungsdichte nur die Elektrolyte bestimmt.

10

Für 1 l wäßriger Lösung werden eingewogen:

300 g PVP (Mittlere Molmasse 10 000)

4,8 g HEPES

2,2 g NaOH

15

1,85 g NaCl

0,220 g $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{ H}_2\text{O}$

Die Messungen mit verschiedenen Analysatoren für klinisch-chemische Parameter ergaben reproduzierbar:

20

Hämatokrit 49

Na^+ 147 mmol/l

K^+ 6,0 mmol/l

Ca^{2+} 1,48 mmol/l,

25

Leitfähigkeit 4,3 mS/cm

pH 7,86 (25°C)

Die Vorteile der Erfindung liegen in der gleichzeitigen Kalibrierung und Richtigkeitskontrolle von Messungen der Zellpackungsdichte nach der Leitfähigkeitsmethode und gleichzeitig aller weiteren in einem Analysegerät eingesetzten Sensoren für klinisch-chemische Parameter. Die Verwendung von getrennten Lösungen nach dem bisherigen Stand der Technik, die jeweils nur für eine beschränkte Anzahl oder gar nur einen einzelnen Parameter geeignet sind, entfällt, wodurch für den Benutzer der Geräte eine Zeiterparnis verbunden mit einer weitgehenden Vereinfachung in der Handhabung und Anwendung der Analysegeräte resultiert. Im Gegensatz zu physiologischen Flüssigkeiten als Kontroll- und Kalibrierflüssigkeiten bietet sich weiterhin der Vorteil einer nahezu unbegrenzten Haltbarkeit sowie dem Wegfall besonderer Lagerbedingungen. Eine geeignete Verpackung vorausgesetzt, ist die erfundungsgemäße Kontrollflüssigkeit mehrere Jahre lang haltbar. Darüber hinaus bietet sie im medizinisch technischen Gebiet den nicht zu unterschätzenden Vorteil, daß eine Infektionsgefahr für das klinische Personal so gut wie ausgeschlossen ist.

30

35

40

45

50

Patentansprüche

1. Verfahren zur Kontrolle und Kalibrierung der Meßwertanzeigen eines Analysegerätes für physiologische Flüssigkeiten, wobei neben den über verschiedene Sensoren in ihnen zugeordneten Meßzellen bestimmten Meßparametern für in der physiologischen Flüssigkeit gelöste Substanzen zusätzlich auch das aus Leitfähigkeitsmessungen erhaltenne relative Zellpackungsvolumen von in der physiologischen Flüssigkeit enthaltenen Zellen angezeigt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Meßzellen jeweils mit einer definierte Sollwerte für die zu messenden gelösten Substanzen aufweisenden wäßrigen Lösung beaufschlagt werden, in welcher zur Simulation eines definierten Sollwerts für das relative Zellpackungsvolumen

55

60

65

6

von in physiologischen Flüssigkeiten enthaltenen Zellen zusätzlich nicht-ionische, elektrodenverträgliche, gegenüber den übrigen Lösungsbestandteilen weitgehend indifferente, wasserlösliche Stoffe in entsprechend definierter Konzentration gelöst worden sind und zur gleichzeitigen Richtigkeitskontrolle der jeweiligen Meßwertanzeigen diese mit den entsprechend definierten Sollwerten der wäßrigen Kontrolllösung verglichen und dann die den jeweiligen Meßzellen zugeordneten Sensoren gegebenenfalls kalibriert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die definierte Sollwerte aufweisende Kontroll- oder Kalibrierlösung in folgenden Schritten hergestellt wird:

a) Herstellung einer gepufferten ersten Stammlösung mit definierten Sollwerten für das pH sowie die Konzentration von in der physiologischen Flüssigkeit gelösten, zu messenden Substanzen und gegebenenfalls einem Zusatz von nicht zu messenden Hilfsstoffen,

b) Herstellung einer zweiten Stammlösung mit den für die erste Stammlösung identischen Sollwerten für den pH-Wert und für die Meßparameter der entsprechend gelösten Substanzen sowie zusätzlich einem definierten Gehalt des Zellpackungsvolumen simulierenden wasserlöslichen Stoffes in einem solchen Gewichtsverhältnis (w/v), daß der Stoff bei Messungen mit einem gemäß der DE-PS 36 27 814 geeichten Leitfähigkeitsmeßgerät einen die physiologische Obergrenze für das Zellpackungsvolumen darstellenden Wert angibt und dem gleichen gewichtsprozentualen Zusatz von Hilfsstoffen wie in der ersten Stammlösung,

c) Mischen der ersten Stammlösung mit der zweiten Stammlösung in verschiedenen Verhältnissen und jeweils Bestimmen des scheinbaren relativen Zellpackungsvolumens der so erhaltenen Mischung mittels eines entsprechend geeichten Leitfähigkeit-Meßgeräts,

d) Erstellen einer Bezugsgeraden, welche die Abhängigkeit des nach c) jeweils bestimmten Zellpackungsvolumens vom jeweiligen Gewichtsverhältnis (w/v) der das Zellpackungsvolumen simulierenden Stoffe wiedergibt, und

e) Herstellen der Kontroll- oder Kalibrierflüssigkeit mit jeweils erwünschtem scheinbaren Zellpackungsvolumen über Bestimmung des Mischungsverhältnisses von erster zu zweiter Stammlösung aus der nach d) erhaltenen Bezugsgeraden und gegebenenfalls Nachstellen des pH-Wertes.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Stammlösungen für die Kontroll- oder Kalibrierlösung als physiologische Substanzen Plasmaelektrolyte und/oder Gase und/oder Stoffwechselzwischenprodukte und/oder Stoffwechselendprodukte und/oder Proteine menschlichen oder tierischen Ursprungs gelöst werden.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Elektrolyte Li- und/oder Na - und/oder K - und/oder Ca - und/oder Mg -Salze und/oder Ammoniumsalze als Chloride und/oder Carbonate und/oder Bicarbonate und/oder Phosphate und/oder Acetate verwendet werden.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Gase Sauerstoff und/oder Kohlendioxid verwendet werden. 5

6. Verfahren nach Anspruch 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Stoffwechselzwischenprodukte Cholesterin und/oder Lactat und/oder Pyruvat und/oder Creatin und/oder Glucose verwendet werden. 10

7. Verfahren nach Anspruch 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Stoffwechselendprodukte Harnstoff und/oder Harnsäure und/oder Creatinin und/oder Bilirubin verwendet werden. 10

8. Verfahren nach Anspruch 1 – 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Puffersubstanzen ein oder mehrere Puffersubstanzen aus der Gruppe der zwitterionischen Aminosulfonsäuren verwendet werden, deren pK's bei 25°C im Bereich von pH 6 – 8,5 liegen. 15

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Puffersubstanz BES und/oder HEPES und/oder MOPS und/oder TES verwendet werden. 20

10. Verfahren nach jedem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Stoffe zur Simulation des relativen Zellpackungsvolumens wasserlösliche Polymere verwendet werden. 25

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß synthetische Polymere und/oder natürlich vorkommende Polymere und/oder chemisch modifizierte, natürlich vorkommende Polymere verwendet werden. 30

12. Verfahren nach Anspruch 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß für die das relative Zellpackungsvolumen simulierenden Polymere Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxyethylstärke und/oder Polyvinylalkohol und/oder Proteine verwendet werden. 35

13. Verfahren nach jedem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Tenside und/oder Antischaummittel und/oder Konservierungsmittel und/oder Farbstoffe und/oder Desinfektionsmittel und/oder Viskositätseinsteller als Hilfsmittel verwendet werden. 40

14. Verfahren nach jedem der Ansprüche 1 – 12, dadurch gekennzeichnet, daß die löslichen Substanzen der Kontroll- und Kalibrierlösung in solchen Konzentrationen zugesetzt werden, daß sie Sollwerte im physiologischen Bereich aufweisen. 45

15. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den definierte Sollwerte für die Konzentration von in der physiologischen Flüssigkeit zu messenden, gelösten Substanzen und/oder weiteren nicht zu messenden Hilfsstoffen zusätzlich zur Simulation eines definierten Sollwerts für das relative Zellpackungsvolumen von in der physiologischen Flüssigkeit enthaltenen Zellen nichtionische, elektrodenverträgliche, gegenüber den übrigen gelösten Bestandteilen weitgehend indifferente, wasserlösliche Stoffe enthält. 55

16. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie für die in der physiologischen Flüssigkeit vorkommenden, gelösten Substanzen Plasmaelektrolyte und/oder Gase und/oder Stoffwechselzwischenprodukte und/oder Stoffwechselendprodukte und/oder Proteine menschlichen und/oder tierischen Ursprungs enthält. 60

17. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach An-

spruch 15 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Elektrolyte Li^+ - und/oder Na^+ - und/oder K^+ - und/oder Ca^{2+} - und/oder Mg^{2+} -Salze und/oder Ammoniumsalze als Chloride und/oder Carbonate und/oder Bicarbonate und/oder Phosphate und/oder Acetate enthält.

18. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 15 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Gase Sauerstoff und/oder Kohlendioxid gelöst enthält.

19. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach den Ansprüchen 15 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Stoffwechselzwischenprodukte Cholesterin und/oder Lactat und/oder Pyruvat und/oder Creatin und/oder Glucose enthält.

20. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 15 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Stoffwechselendprodukte Harnstoff und/oder Harnsäure und/oder Kreatinin und/oder Bilirubin enthält.

21. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach den Ansprüchen 15 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Puffersubstanzen ein oder mehrere Substanzen aus der Gruppe der zwitterionischen Aminosulfonsäuren enthält, deren pK's bei 25°C im Bereich vom pH 6 – 8,5 liegen.

22. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Puffersubstanzen BES und/oder HEPES und/oder MOPS und/oder TES enthält.

23. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach jedem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere wasserlösliche Polymere enthält.

24. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie synthetische Polymere und/oder natürlich vorkommende Polymere und/oder chemisch modifizierte, natürlich vorkommende Polymere enthält.

25. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach Anspruch 23 und 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als wasserlösliche Polymere ein oder mehrere Substanzen aus der Gruppe Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxyethylstärke und/oder Polyvinylalkohol und/oder Proteine enthält.

26. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach jedem der Ansprüche 15 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie Tenside und/oder Antischaummittel und/oder Konservierungsmittel und/oder Farbstoffe und/oder Desinfektionsmittel und/oder Viskositätseinsteller enthält.

27. Kontroll- und Kalibrierflüssigkeit nach jedem der Ansprüche 15 – 25, dadurch gekennzeichnet, daß die gelösten Substanzen Sollwerte im physiologischen Bereich aufweisen.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1 Abhängigkeit des gemessenen Hämatokrits vom PVP-Gehalt

